

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑰ Anmeldenummer: 82107419.2

⑤① Int. Cl.³: **C 07 D 277/18, A 61 K 31/425**

⑳ Anmeldetag: 16.08.82

③① Priorität: 27.08.81 DE 3133918

⑦① Anmelder: **BAYER AG, Zentralbereich Patente, Marken und Lizenzen, D-5090 Leverkusen 1, Bayerwerk (DE)**

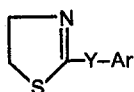
④③ Veröffentlichungstag der Anmeldung: 09.03.83
Patentblatt 83/10

⑦② Erfinder: **Behner, Otto, Dr., In den Birken 83, D-5600 Wuppertal 1 (DE)**
Erfinder: **Stendel, Wilhelm, Dr., In den Birken 55, D-5600 Wuppertal 1 (DE)**
Erfinder: **Andrews, Peter, Dr., Gellertweg 2, D-5600 Wuppertal 1 (DE)**

⑧④ Benannte Vertragsstaaten: BE CH DE FR GB IT LI NL

⑤④ **2-Arylhidrazino-2-thiazoline, Acylderivate derselben, 2-Arylazo-2-thiazoline, Herstellungsverfahren und ihre Verwendung zur Bekämpfung von Ekto- und Endoparasiten.**

⑤⑦ Thiazolinderivate der Formel



in der Y für -N=N- oder -N-N- steht und R¹ und R² Wasser-



stoff oder Acyl bedeuten mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Substituenten R¹ oder R² für Wasserstoff steht, und Ar einen disubstituierten oder mit einem weiteren Ring anellierten Phenylrest bedeutet, mit der Maßgabe, daß die Substituenten nicht in 2,6-Stellung stehen, bzw. deren Salze; Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Bekämpfung von Ektoparasiten und Endoparasiten.

EP 0 073 393 A1

BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT

5090 Leverkusen, Bayerwerk

Zentralbereich

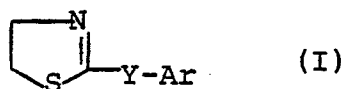
Patente, Marken und Lizenzen Ad/Kü-c

2-Arylhiazino-2-thiazoline, Acylderivate derselben,
2-Arylazo-2-thiazoline, Herstellungsverfahren und ihre
Verwendung zur Bekämpfung von Ekto- und Endoparasiten

Die Erfindung betrifft neue 2-Arylhiazino-2-thiazoline, Acylderivate derselben und neue 2-Arylazo-2-thiazoline, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Bekämpfung von Ektoparasiten und Endoparasiten.

- 5 Es ist bereits bekannt, daß im Benzolring monosubstituierte oder in 2,6-Stellung disubstituierte 2-Phenylhiazino-2-thiazoline, 2-Phenylazo-2-thiazoline sowie gewisse Acylderivate eine anthelmintische, antihypertensive und ektoparasitäre Wirkung ent-
- 10 falten. (M.T. Wu et al., Journ. pharmac. Sci, 66, 1150 (1977); US-Patent 4 046 753, Anmelder Merck & Co, Inc).

Es wurde nun gefunden, daß die neuen Thiazoline der Formel I



in der Y für -N=N- oder -N-N-
 $\begin{array}{c} | \quad | \\ R^1 \quad R^2 \end{array}$

steht und R^1 und R^2 Wasserstoff oder Acyl bedeuten mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Substituenten R^1 oder R^2 für Wasserstoff steht und Ar einen disubstituierten oder mit einem weiteren Ring anellierten

5 Phenylrest bedeutet, mit der Maßgabe, daß die Substituenten nicht in 2,6-Stellung stehen, bzw. deren Salze hervorragend geeignet sind zur Bekämpfung von tierischen Ektoparasiten, insbesondere aus der Klasse der Akariden, sowie von Endoparasiten, insbesondere

10 Helminthen.

Bei den Acylresten handelt es sich bevorzugt um gegebenenfalls substituierte C_1-C_6 -Alkanoylreste, gegebenenfalls substituierte C_1-C_6 -Alkenoylreste, gegebenenfalls substituierte C_7-C_{10} -Aroylreste, C_2-C_6 -

15 Alkoxycarbonyl- oder Carbamoylreste, C_1-C_6 -Alkylsulfonylreste oder gegebenenfalls durch C_1-C_2 -Alkylgruppen, NO_2 -Gruppen oder Halogen ein- oder mehrfach substituierte Arylsulfonylreste.

Besonders bevorzugte Acylreste sind Formyl-, Acetyl-,

20 Trichloracetyl-, Trifluoracetyl-, Propionyl-, Crotonyl-, Benzoyl-, Chlorbenzoyl-, Ethoxycarbonyl-, Methoxycarbonyl-, N-Methylcarbamoyl-, N-Phenylcarbamoyl-, Methansulfonyl-, Ethansulfonyl-, Benzolsulfonyl-, Chlorbenzolsulfonyl-, Toluolsulfonyl-, Nitrobenzolsulfonyl- oder Naphthalinsulfonylreste.

25

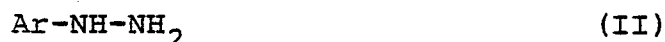
Bei dem Rest Ar handelt es sich um durch niederes Alkyl, Halogen, niederes Alkoxy oder Trifluormethyl

vorzugsweise in 2,3-Stellung disubstituiertes Phenyl,
um Naphthyl, Tetrahydronaphthyl oder Indanyl.

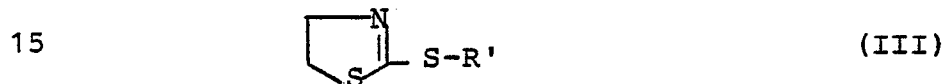
Besonders bevorzugt ist der Rest Ar ein 2,3-Dimethyl-
phenyl-, 3-Chlor-2-methylphenyl-, 2-Methoxy-3-methyl-
5 phenyl-, 2-Methyl-3-trifluormethylphenyl-, 3-Chlor-
2-isopropylphenyl-, 2,3-Dichlorphenyl-, 1-Naphthyl-,
5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthyl oder 4-Indanylrest.

Weiterhin wurde gefunden, daß man die erfindungsgemäßen
Verbindungen der Formel I, in der Y für die Gruppe
10 -NH-NH- steht, erhält, wenn man

a) Arylhydrazine der Formel II

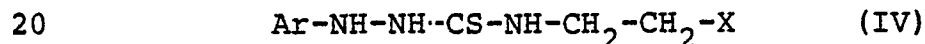


in der Ar die oben angegebene Bedeutung hat,
mit Thiazolinen der Formel III



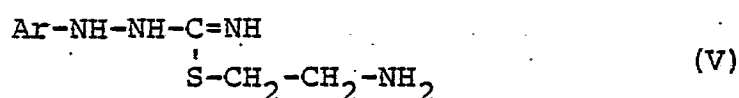
in der R' einen gegebenenfalls substituierten
Alkylrest bedeutet, in Gegenwart von starken
Säuren umgesetzt, oder

b) Thiosemicarbazide der Formel IV,



in der X eine Hydroxylgruppe, eine Alkylsulfonyloxy- oder Arylsulfonyloxygruppe oder ein Halogenatom bedeutet, gegebenenfalls in Gegenwart einer starken Säure cyclisiert, oder

- 5 c) Isothiosemicarbazide der Formel V gegebenenfalls in Gegenwart einer starken Säure cyclisiert.



Die Thiosemicarbazide der Formel IV erhält man auf an sich bekannte Weise durch Umsetzung von Isothiocyanaten
10 der Formel VI



mit Arylhydrazinen der Formel II.

Die Isothiosemicarbazide der Formel V erhält man auf an sich bekannte Weise durch Umsetzung eines aus Aryl-
15 hydrazinen der Formel II mit Rhodanwasserstoffsäure erhaltenen Thiosemicarbazide der Formel VII



in der Aryl die oben angegebene Bedeutung hat, mit z.B. 2-Chlorethylamin oder 2-Bromethylamin.

Die Acylierung der Verbindungen der Formel I, in denen R^1 und R^2 Wasserstoff bedeutet, zu Verbindungen der Formel I, in denen R^1 oder R^2 ein Acylrest der oben angegebenen Bedeutung ist, wird auf an sich bekannte Weise durchgeföhrt, beispielsweise indem man die nicht acylierten Verbindungen in einen geeigneten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch in Gegenwart eines Säurefängers mit Sulfonsäurehalogeniden, Carbonsäurehalogeniden oder -anhydriden oder Chlorameisensäurehalogeniden oder -anhydriden zur Reaktion bringt oder mit Isocyanaten in Abwesenheit einer Base reagieren läßt.

Als Säurefänger eingesetzte Basen können sein z.B. Alkali- oder Erdalkali-hydroxide, -carbonate oder -hydrogencarbonate oder tertiäre Amine wie Triethylamin oder Pyridin.

Weiterhin wurde gefunden, daß man die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Y für eine Azogruppe steht und Ar die oben angegebene Bedeutung hat, erhält, wenn man

- a) Verbindungen der Formel I, in der Y für eine Hydrazinogruppe steht und Ar die oben angegebene Bedeutung hat, dehydriert mit Hilfe von Oxidationsmitteln wie Mennige, Silberoxid, Chromsäure, Wasserstoffperoxid oder auch Luft-sauerstoff, oder
- b) Verbindungen der Formel I, in der Y für eine sulfonylierte Hydrazinogruppe steht und Ar die oben angegebene Bedeutung hat, der Abspaltung

des Sulfonylrests als Sulfinssäure unterwirft. Diese
Abspaltung erfolgt z.B. schon unter den Bedingungen
der Synthese dieser Verbindungen; es kann jedoch
vorteilhaft sein, die Reaktion bei erhöhter Tempéra-
5 tur durchzuführen.

Beispiele für bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen
sind:

- 2-/ $\bar{2}$ -(2,3-Dimethylphenyl)hydrazino $\bar{7}$ -2-thiazolin
- 2-/ $\bar{2}$ -(3-Chlor-2-methylphenyl)hydrazino $\bar{7}$ -2-thiazolin
- 10 2-/ $\bar{2}$ -(2-Methoxy-3-methylphenyl)hydrazino $\bar{7}$ -2-thiazolin
- 2-/ $\bar{2}$ -(2-Methyl-3-trifluormethylphenyl)hydrazino $\bar{7}$ -2-
thiazolin
- 2-/ $\bar{2}$ -(3-Chlor-2-isopropylphenyl)hydrazino $\bar{7}$ -2-thiazolin
- 2-/ $\bar{2}$ -(2,3-Dichlorphenyl)hydrazino $\bar{7}$ -2-thiazolin
- 15 2-/ $\bar{2}$ -(1-Naphthyl)hydrazino $\bar{7}$ -2-thiazolin
- 2-/ $\bar{2}$ -(5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthyl)hydrazino $\bar{7}$ -2-
thiazolin
- 2-/ $\bar{2}$ -(2,3-Dimethylphenyl)-1-(oder 2)-phenylsulfonyl-
hydrazino $\bar{7}$ -2-thiazolin
- 20 2-/ $\bar{2}$ -(1-Naphthyl)-1-(oder 2)-phenylsulfonylhydrazino $\bar{7}$ -
2-thiazolin
- 2-/ $\bar{2}$ -(5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthyl)-1-(oder 2)-phenyl-
sulfonylhydrazino $\bar{7}$ -2-thiazolin
- 2-/ $\bar{2}$ -(2,3-Dimethylphenyl)-1-(oder 2)-methylsulfonyl-
25 hydrazino $\bar{7}$ -2-thiazolin
- 2-/ $\bar{2}$ -(4-Indanyl)-hydrazino $\bar{7}$ -2-thiazolin
- 2-/ $\bar{2}$ -(2,3-Dimethylphenyl)-1-(oder 2)-(4-chlorphenyl-
sulfonyl)hydrazino $\bar{7}$ -2-thiazolin

2-/ $\bar{2}$ -(2,3-Dimethylphenyl)-1-(oder 2)-(4-nitrophenyl-
sulfonyl)hydrazino $\bar{7}$ -2-thiazolin
2-/ $\bar{2}$ -(2,3-Dimethylphenyl)-1-(oder 2)-(4-tolylsulfonyl)
hydrazino $\bar{7}$ -2-thiazolin
5 2-(2,3-Dimethylphenylazo)-2-thiazolin
2-/ $\bar{5}$,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthylazo)-2-thiazolin
2-(1-Naphthylazo)-2-thiazolin
2-(3-Chlor-2-methylphenylazo)-2-thiazolin
2-(2,3-Dichlorphenylazo)-2-thiazolin.

10 Die neuen Wirkstoffe sowie gegebenenfalls ihre Salze
weisen starke acarizide Wirkung auf, besonders gegen
Acariden, die als tierische Ektoparasiten domesti-
zierte Tiere, wie Rinder, Schafe und Kaninchen be-
fallen. Gleichzeitig haben die erfindungsgemäßen Ver-
15 bindungen eine geringe Warmblütertoxizität. Sie eignen
sich daher gut zur Bekämpfung von tierischen Ekto-
parasiten aus der Klasse der Acariden. Darüber hinaus
haben sie jedoch auch Wirkung gegen andere Acariden
sowie gegen Insekten.

20 Als wirtschaftlich wichtige Ektoparasiten, die besonders
in tropischen und subtropischen Ländern eine große Rolle
spielen, seien genannt: die australische und süd-
amerikanische Rinderzecke *Boophilus microplus*, die süd-
afrikanische Rinderzecke *Boophilus decoloratus*, beide
25 aus der Familie der Ixodidae, sowie Rinder- und Schaf-
zecken der Genera *Rhipicephalus*, *Amblyomma*, *Hyalomma*.

Im Laufe der Zeit sind insbesondere Zecken gegen die als
Bekämpfungsmittel bisher verwendeten Phosphorsäureester

und Carbamate resistent geworden, so daß der Bekämpfungserfolg in vielen Gebieten in wachsendem Maße infrage gestellt wird. Zur Sicherung einer wirtschaftlichen Viehhaltung in den Befallsgebieten besteht ein dringender
5 Bedarf an Mitteln, mit denen alle Entwicklungsstadien, also Larven, Nymphen, Metanymphen und Adulti auch resistenter Stämme, beispielsweise des Genus Boophilus sicher bekämpft werden können. In hohem Maße gegen die bisher verwendeten Phosphorsäureester resistent sind
10 beispielsweise in Australien der Mackay-Stamm, der Biarra-Stamm und der Mt-Alford-Stamm von Boophilus microplus.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe sind sowohl gegen die normalempfindlichen, als auch gegen die resistenten
15 Stämme, z.B. von Boophilus, gleich gut wirksam. Sie wirken in üblicher Applikation am Wirtstier sowohl direkt auf alle am Tier parasitierenden Formen als auch stark ovizid auf die adulten Formen, so daß der Vermehrungszyclus der Zecken sowohl in der parasitischen
20 Phase auf dem Tier als auch in der nicht parasitären Phase unterbrochen wird. Die Eiablage wird unterbunden, die Entwicklung und das Schlüpfen inhibiert. Hervorzuheben sind insbesondere der schnell eintretende erregende Effekt auf alle parasitierenden Formen, die
25 ihre Saughaltung aufgeben, in unphysiologischer Weise auf dem Wirtstier umherwandern, abfallen und schließlich sterben (detaching effect) sowie insbesondere auch die gute Wirkung gegen die erfahrungsgemäß schwer bekämpfbaren Metanymphenstadien.

30 Ferner wirken sie in der gleichen Art auf alle Entwicklungs-

stadien mehrwertiger Zecken wie z.B. Amblyomma spp., Hyalomma spp., Rhipicephalus spp., Ixodes spp., Hämaphysalis spp., Dermacentor spp.

Ein detaching effect zeigt sich auch bei Insekten, beispielsweise bei Läusen, wie Hämatopinus spp.

Die neuen Verbindungen der Formel I sind darüber hinaus auch gegen Endoparasiten wirksam. Sie wirken vor allem gegen Magen- und Darmnematoden der Wiederkäuer und Fleischfresser, auch solche, die gegen die gebräuchlichen Benzimidazolanthelmintika resistent und damit nicht mehr ausreichend therapierbar sind.

Sie wirken vorzugsweise gegen Haemonchus in besonders niedriger Dosierung.

Die Wirkung wurde im Tierversuch nach oraler, subcutaner und dermaler Applikation bei stark mit Parasiten befallenen Versuchstieren geprüft. Die angewendeten Dosierungen wurden sehr gut von den Versuchstieren vertragen.

Die Verbindungen wirken nicht nur nach oraler oder parenteraler Verabreichung, sondern auch gut nach dermaler Applikation (Pour-On, Spot-On). Damit werden Verabreichungsweisen möglich, die bei den im Handel befindlichen nur nach oraler Gabe wirkenden Benzimidazol-Anthelmintika nicht möglich sind, andererseits aber für den Anwender vorteilhaft sind wie z.B. die dermale oder subcutane Behandlung.

Die neuen Verbindungen können als Anthelmintika sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin verwendet werden. Sie können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen übergeführt werden.

- 5 Je nach der vorgesehenen Applikationsform können die neuen Wirkstoffe in die praxisüblichen Formulierungen übergeführt werden, wie beispielsweise Lösungen, Emulsionen, Suspensionen, Pulver, Pasten und Granulate.

- 10 Diese werden in bekannter Weise hergestellt, z.B. durch Vermischen der Wirkstoffe mit Streckmitteln, d.h. flüssigen Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Mitverwendung von oberflächenaktiven Mitteln, also Emulgier- und/oder Dispergiermitteln, wobei
15 z.B. im Falle der Verwendung von Wasser als Streckmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

- Als Lösungsmittel kommen z.B. infrage: Aromaten (z.B. Xylol, Benzol, Orthodichlorbenzol, Trichlorbenzol), Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), Alkohole (z.B.
20 Methanol, Ethanol, Isopropanol, Butanol), stark polare Lösungsmittel wie Dimethylformamid, N-Methyl-pyrrolidon, Dimethylsulfoxid sowie auch Wasser.

- Als feste Trägerstoffe seien genannt: natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide)
25 synthetische anorganische Trägerstoffe (z.B. hochdisperse Kieselsäure, Silikate); als Emulgiermittel: sowohl nicht-

- ionogene als auch anionische oder kationische Emulgatoren wie z.B. Polyoxyethylen-Fettsäureester, Polyoxyethylen-Fettalkoholether, z.B. Alkyl-aryl-polyglykolether; Alkyl-sulfonate und Arylsulfonate, quartäre Ammoniumsalze
- 5 mit längeren Alkylresten. Als Dispergiermittel seien genannt: Lignin, Sulfitablaugen und Methylcellulose.

- Die Formulierungen enthalten im allgemeinen zwischen 0,1 und 95 Gew.-% Wirkstoff, vorzugsweise zwischen 0,5 bis 90 Gew.-%. Die Anwendungskonzentrationen werden aus
- 10 den Formulierungen (s.o.) durch Verdünnen mit Wasser hergestellt. Sie können, je nach der Anwendungsform, in einem großen Bereich variiert werden und liegen zwischen 1 und 50 000 ppm (g/g), vorzugsweise zwischen 5 und 500 ppm.

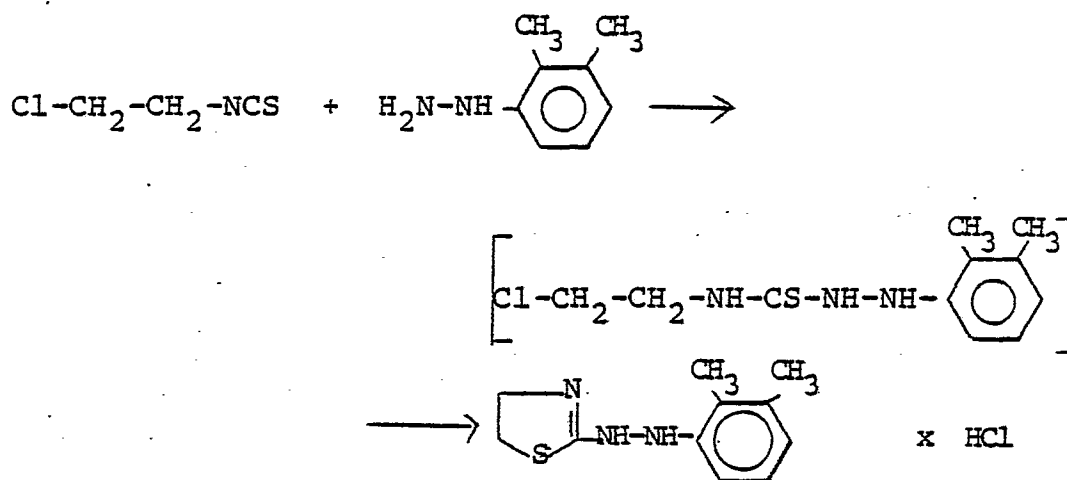
- 15 Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, z.B. durch Besprühen (spray), Gießen (pour on), Vernebeln oder durch Bad (dip).

- Den Formulierungen oder den anwendungsfertigen Lösungen können noch sonstige Hilfsmittel oder Wirkstoffe, wie
- 20 Desinfektionsmittel oder speziell geeignete Insektizide, zugemischt werden.

- Die wäßrigen Lösungen bzw. Emulsionen der erfindungsgemäßen Wirkstoffe besitzen unter Praxisbedingungen eine gute Stabilität, so daß die gebrauchsfertigen An-
- 25 wendungsformen auch bei längerem Stehen und in einem pH-Bereich von 7 - 9 drei Monate und länger wirksam bleiben.

Beispiel 1

2-[2-(2,3-Dimethylphenyl)-hydrazino]-2-thiazolin

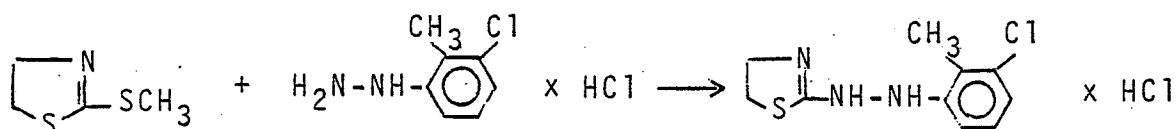


Man löst 13,6 g (0,1 Mol) 2,3-Dimethylphenylhydrazin
 5 in 50 ml Toluol und versetzt unter Rühren und Kühlung
 mit Eiswasser innerhalb von 15 Minuten mit einer
 Lösung von 12,8 g (5 % Überschuß) 2-Chlorethyliso-
 thiocyanat in 25 ml Toluol, rührt 2 Stunden bei Raum-
 temperatur und 2 Stunden unter R.F. nach. Man saugt
 10 kalt ab und kristallisiert aus Isopropanol um.
 Fp. 220 - 221° (Z.) (Hydrochlorid), 13,5 g (52,5 % der
 Theorie).

Dieselbe Verbindung erhält man, wenn man 2,3-Dimethyl-
 phenylhydrazin und 2-Methylthio-2-thiazolin-hydrochlo-
 15 rid in Xylol 2 Stunden auf 120 - 130° erhitzt.

Beispiel 2

2-/2-(3-Chlor-2-tolyl)hydrazing7-2-thiazolin



Eine unter Rückfluß gerührte Suspension aus 15,5 g
 (0,08 Mol) 3-Chlor-2-tolylhydrazin-hydrochlorid in
 5 100 ml Isopropanol versetzt man langsam binnen 30
 Minuten mit einer Lösung von 11,2 g (5 % Überschuß)
 2-Methylthio-2-thiazolin in 20 ml Isopropanol.

Gegen Ende der Zugabe liegt klare Lösung vor, aus
 der bald neue Kristallisation erfolgt. Man rührt 3
 10 Stunden unter Rückfluß nach, saugt nach dem Abküh-
 len ab, wäscht mit Isopropanol und Ether nach und
 trocknet. Fp. 240 - 245⁰ (Z.) (Hydrochlorid), 21,5 g
 (96,5 % d. Theorie).

Beispiel 3

2-/ $\bar{2}$ -(1-Naphthyl)hydrazino $\bar{7}$ -2-thiazolin

Analog Beispiel 1 aus 1-Naphthylhydrazin und 2-Chlorethylisothiocyanat. Fp. 222° (Z.) (Hydrochlorid).

5 Beispiel 4

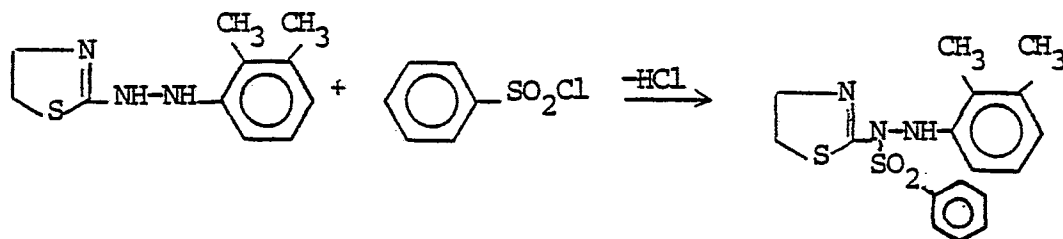
2-/ $\bar{2}$ -(5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthyl)hydrazino $\bar{7}$ -2-thiazolin

Analog Beispiel 1 aus 5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthylhydrazin und 2-Chlorethylisothiocyanat.

10 Fp. 238 - 240° (Z.) (Hydrochlorid).

Beispiel 5

2-/ $\bar{2}$ -(2,3-Dimethylphenyl)-1-(oder 2)-phenylsulfonylhydrazino $\bar{7}$ -2-thiazolin



- 15 Ein Gemisch aus 2,8 g (0,01 Mol) 2-/ $\bar{2}$ -(2,3-Dimethylphenyl)-hydrazino $\bar{7}$ -2-thiazolin-hydrochlorid in 20 ml Methylenchlorid und 1,2 g (0,03 Mol) Natriumhydroxid in 5 ml Wasser wird unter gutem Rühren innerhalb von 15 Minuten versetzt mit einer Lösung von 1,94 g (10 %
- 20 Überschuß) Benzolsulfonylchlorid in 10 ml Methylen-

chlorid. Man rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur nach, verdünnt mit etwas Wasser, trennt die Phasen, trocknet die organische Phase über Kaliumcarbonat und dampft zur Trockne ein. Das rote Rohprodukt wird mit 15 ml Ethanol kurz aufgekocht. Nach dem Abkühlen und Absaugen farblose Kristalle, 2,9 g (80 % der Theorie), Fp. 121 - 124° (Z.).

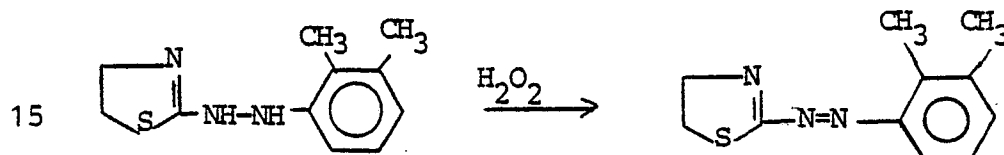
Beispiel 6

2-[2-(1-Naphthyl)-1-(oder 2)-phenylsulfonylhydrazino]-2-thiazolin

Analog Beispiel 4 aus 2-[2-(1-Naphthyl)hydrazino]-2-thiazolin und Benzolsulfonylchlorid.

Beispiel 7

2-(2,3-Dimethylphenylazo)-2-thiazolin



Ein Gemisch aus 6,5 g (0,025 Mol) 2-[2-(2,3-Dimethylphenyl)-hydrazino]-2-thiazolin-hydrochlorid, 60 ml Methylenchlorid und 50 ml 2n Natronlauge wird mit 3,5 ml 30 prozentigem Perhydrol versetzt. Man rührt 18 Stunden unter Rückfluß und gibt nach 6 Stunden 2 ml und nach 12 Stunden 1 ml Perhydrol nach. Man trennt die organische Phase ab, trocknet über Kaliumcarbonat,

dampft ein und kristallisiert den Rückstand aus Hexan-Diethylether um.

Fp. 74 - 79°, Ausbeute 4,1 g (74 % der Theorie).

Die Dehydrierung läßt sich auch mit gleichem Erfolg mit
5 anderen Oxidationsmitteln, z.B. Chromsäure, durchführen.

Beispiel 8

2-(3-Chlor-2-tolylazo)-2-thiazolin

Analog zu Beispiel 7 aus 2-[2-(3-Chlor-2-tolyl)hydrazino]
-2-thiazolin, Fp. 96 - 102°.

10 Beispiel 9

2-(5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthylazo)-2-thiazolin

Analog Beispiel 7 aus 2-[2-(5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthyl)
hydrazino]-2-thiazolin.

Zeckentest

Lösungsmittel: 35 Gewichtsteile Ethylenglykolmonomethylether
35 Gewichtsteile Nonylphenolpolyglykoether

5 Zwecks Herstellung einer geeigneten Formulierung vermischt
man drei Gewichtsteile Wirkstoff mit sieben Teilen des
oben angegebenen Lösungsmittel-Emulgator-Gemisches und
verdünnt das so erhaltene Emulsionskonzentrat mit Wasser
auf die jeweils gewünschte Konzentration.

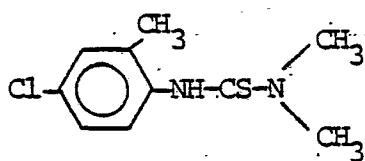
10 In diese Wirkstoffzubereitungen werden adulte, voll-
gesogene Zeckenweibchen der Art Boophilus microplus
(resistent) eine Minute lang getaucht. Nach dem Tauchen
von je 10 weiblichen Exemplaren überführt man diese in
Petrischalen, deren Boden mit einer entsprechend
großen Filterscheibe belegt ist.

15 Nach 20 Tagen wird die Wirksamkeit der Wirkstoffzube-
reitung bestimmt durch Ermittlung der Hemmung der Ei-
ablage gegenüber unbehandelten Kontrollzecken. Die
Wirkung drückt man in Prozent aus, wobei 100 % bedeutet,
daß keine Eier mehr abgelegt wurden und 0 % besagt, daß
20 die Zecken Eier in normaler Menge ablegten.

Untersuchter Wirkstoff, geprüfte Konzentrationen, ge-
testete Parasiten und erhaltene Befunde gehen aus der
folgenden Tabelle hervor.

In-vitro-Test auf Eiablagehemmende Wirkung an Zecken
(Boophilus microphus, Biarra-Stamm)

Wirkstoff	100 %	50 %
	Hemmung bei einer Wirkstoffkonzentration in ppm a.i. von	

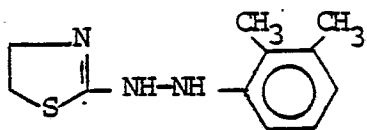


-

>5000

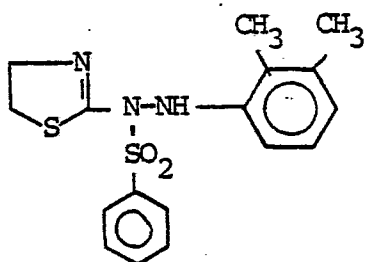
Chloromethiuron

(bekanntes Vergleichspräparat)



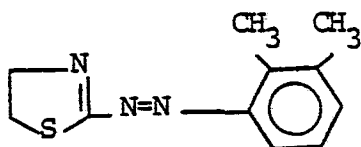
10 000

1000



> 10 000

10 000



300

200

Magen- und Darmwurmtest/Schaf

Experimentell mit *Haemonchus contortus* infizierte Schafe wurden nach Ablauf der Präpatenzzeit der Parasiten behandelt. Die Wirkstoffmenge wurde als reiner Wirkstoff in
5 Gelatinekapseln oral appliziert oder in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst und subcutan oder dermal appliziert.

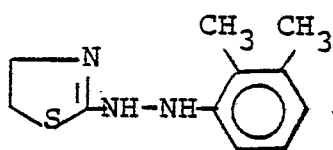
Der Wirkungsgrad wird dadurch bestimmt, daß man die mit dem Kot ausgeschiedenen Wurmeier vor und nach der Behandlung quantitativ auszählt.

- 10 Ein völliges Sistieren der Eiausscheidung nach der Behandlung bedeutet, daß die Würmer abgetrieben wurden oder so geschädigt sind, daß sie keine Eier mehr produzieren können (Dosis efectiva). Geprüfte Wirkstoffe und wirksame Dosierungen (dosis efectiva minima) sind
15 aus der nachfolgenden Tabelle ersichtlich.

Wirkstoff

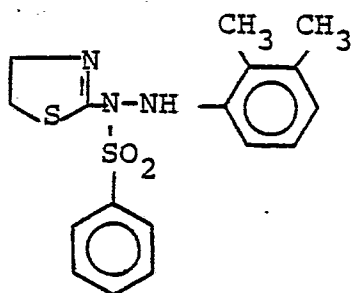
Applikations-
weise

Dosis efectiva
minima (Red \leq
90 % in mg (kg)
Haemonchus
contortus



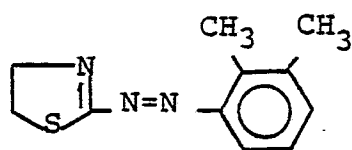
per os

1



per os

1

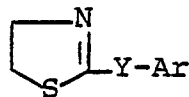


per os

0,5

Patentansprüche

1. Thiazolinderivate der Formel



in der Y für -N=N- oder -N-N-
 $\begin{array}{c} | \quad | \\ R^1 \quad R^2 \end{array}$

5 steht und R^1 und R^2 Wasserstoff oder Acyl bedeuten
 mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Sub-
 stituenten R^1 oder R^2 für Wasserstoff steht, und
 Ar einen disubstituierten oder mit einem weiteren
 Ring anellierten Phenylrest bedeutet, mit der Maß-
 10 gabe, daß die Substituenten nicht in 2,6-Stellung
 stehen, bzw. deren Salze.

2. Thiazolinderivate nach Anspruch 1, dadurch gekenn-
 zeichnet, daß einer der Reste R^1 oder R^2 für
 einen gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -
 15 Alkanoyl- gegebenenfalls substituierten C_1-C_6 -
 Alkenoylrest, C_7-C_{10} -Aroyl-, C_2-C_6 -Alkoxycarbonyl-
 oder Carbamoylrest, einen C_1-C_6 -Alkylsulfonylrest
 oder einen gegebenenfalls durch C_1-C_2 -Alkyl-
 gruppen oder Nitrogruppen oder Halogen ein- oder
 20 mehrfach substituierten C_6-C_{10} -Arylsulfonylrest
 steht und Ar durch C_1-C_3 -Alkyl, Halogen, C_1-C_3 -
 Alkoxy oder $-CF_3$ disubstituiertes oder mit einem
 weiteren Ring anelliertes Phenyl bedeutet.

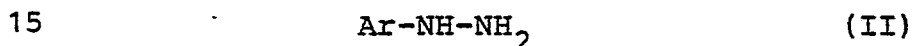
3. Thiazolinderivate nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest Ar in 2- und 3-Stellung substituiert oder anelliert ist.
4. Verfahren zur Herstellung von Thiazolinderivaten
5 der Formel



in der Y für $\begin{array}{c} \text{-N-N-} \\ | \quad | \\ \text{R}^1 \text{R}^2 \end{array}$

steht und R^1 und R^2 Wasserstoff bedeuten und Ar einen disubstituierten Phenylrest bedeutet oder
10 mit einem weiteren Ring anelliertes Phenyl bedeutet, mit der Maßgabe, daß die Substituenten nicht in 2,6-Stellung stehen, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) Arylhydrazine der Formel



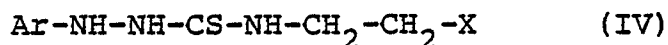
in der Ar die oben angegebene Bedeutung hat, mit Thiazolinen der Formel



in der R' einen gegebenenfalls substituierten Alkyl-

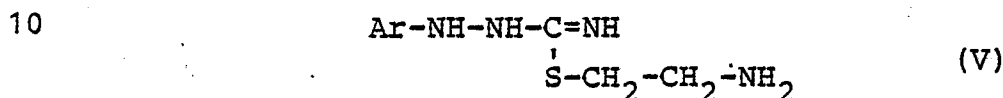
rest bedeutet, in Gegenwart von starken Säuren umgesetzt, oder

b) Thiosemicarbazide der Formel



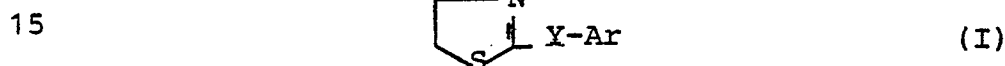
5 in der X eine Hydroxylgruppe, eine Alkylsulfonyloxy- oder Arylsulfonyloxygruppe oder ein Halogenatom bedeutet, gegebenenfalls in Gegenwart einer starken Säure cyclisiert, oder

c) Isothiosemicarbazide der Formel



gegebenenfalls in Gegenwart einer starken Säure cyclisiert.

5. Verfahren zur Herstellung von Thiazolinderivaten der Formel

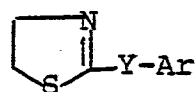


15 in der Y für $\begin{array}{c} \text{-N-N-} \\ | \quad | \\ \text{R}^1 \text{R}^2 \end{array}$

steht und einer der Reste R^1 und R^2 Wasserstoff, der andere Acyl bedeutet und Ar einen disubstituierten oder mit einem weiteren Ring anellierten

5 Phenyl bedeutet, mit der Maßgabe, daß die Substituenten nicht in 2,6-Stellung stehen, dadurch gekennzeichnet, daß man Thiazolinderivate nach Anspruch 4 mit Säurehalogeniden, -anhydriden oder Isocyanaten zur Reaktion bringt.

6. Verfahren zur Herstellung von Thiazolinderivaten der Formel



(I)

10 in der X für -N=N- steht und Ar einen disubstituierten oder mit einem weiteren Ring anellierten Phenylrest bedeutet, mit der Maßgabe, daß die Substituenten nicht in 2,6-Stellung stehen, dadurch gekennzeichnet, daß man Thiazolinderivate nach Anspruch 4, mit Hilfe eines Oxidationsmittels dehydriert, oder daß man Thiazolinderivate nach Anspruch 5, in denen der Acylrest ein Sulfonsäurerest ist, der Ab-
15 spaltung des Sulfonylrests als Sulfinsäure unterwirft.

7. Mittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einem Thiazolinderivat gemäß Anspruch 1.
- 20 8. Tickizides Mittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einem Thiazolinderivat gemäß Anspruch 1.
9. Verfahren zur Herstellung von Mitteln, dadurch gekennzeichnet, daß man Thiazolinderivate gemäß

Anspruch 1 mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen vermischt.

10. Verwendung von Thiazolinderivaten gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Mitteln gemäß Anspruch 7 und zur Bekämpfung von Endo- und/oder Ektoparasiten.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0073393
Nummer der Anmeldung

EP 82 10 7419.2

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
D,Y	<u>US - A - 4 046 753</u> (M.H. FISHER et al.) * Spalte 3, Zeilen 28 bis 46 ; Beispiele 1 bis 3 *	1,4	C 07 D 277/18 A 61 K 31/425
D,A	* Spalte 6, Zeile 65 bis Spalte 7, Zeile 16 *	6-8	

Y	<u>DE - A1 - 2 457 309</u> (EGYT · GYOGYSZERVEGYESZETI GYAR) * Ansprüche 1, 4, 5 *	1,4	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.)
A	* Seite 3, letzter Absatz *	3	

A	<u>DE - A1 - 2 511 731</u> (BAYER AG) * Ansprüche *	1,7,8, 9	A 61 K 31/425 C 07 D 275/02 C 07 D 277/00

A	<u>CH - A - 449 019</u> (CIBA AG) * Beispiel *	1	

			KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE
			X: von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y: von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A: technologischer Hintergrund O: mchtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument &: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument
X	Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.		
Recherchenort Berlin		Abschlußdatum der Recherche 29-10-1982	Prüfer HASS